

УДК 615.015:661.718.6:591.481.1-005.4

*О.В.КРИЛОВА*

*Луганський медичний університет*

**ПОРІВНЯЛЬНА ФАРМАКОКІНЕТИКА НОВОГО ПОТЕНЦІЙНОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА ВІТІН-1 НА ЕТАПІ АБСОРБЦІЇ В НОРМІ І ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ**

**Ключові слова:** фармакокінетика, координаційна сполука германію, ВІТІН-1, ішемічний інсульт

Нині проблема фармакотерапії гострого церебрального інсульту має важливе медичне і соціальне значення у зв'язку з відсутністю в існуючому арсеналі лікарів необхідної кількості високоефективних і безпечних лікарських засобів, що застосовують при даній патології [2, 11]. Саме цим можна пояснити зростаючу увагу спеціалістів до пошуку і розробки нових лікувально-профілактичних засобів, що застосовують при гострих ішемічних ураженнях головного мозку. Тому особливий інтерес становлять оригінальні германійорганічні сполуки, що мають відносно низьку токсичність та широкий спектр фармакологічних властивостей [7].

У процесі поглиблена доклінічного вивчення потенційного лікарського застосування, без сумніву, важливими є дослідження його фармакокінетичного профілю,

що дає можливість отримати цінну та всебічну інформацію про особливості різних етапів проходження препарату в організмі. Крім того, інформація, що отримана при вивченні особливостей фармакокінетики потенційних ліків, є науково-методичною основою для розробки раціональної фармакотерапії [1, 9]. У цьому сенсі особливої уваги заслуговує процес всмоктування, від якого залежать час настання і ступінь інтенсивності реалізації фармакологічного ефекту лікарського засобу.

У зв'язку з цим метою даної роботи було порівняльне дослідження початкового етапу фармакокінетики – абсорбції потенційного церебропротектора – нової координаційної сполуки германію з оксіетилденіфосфоновою кислотою і пірацетамом (ВІТІН-1) [10] у щурів у нормі і за умов гострої ішемії головного мозку.

## Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на білих статевозрілих нелінійних щурах, масою тіла 200–230 г відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України [5] в лабораторії кафедри фармакології ЛДМУ, що сертифікована ДФЦ для проведення доклінічних досліджень потенційних ліків (свідоцтво № 03 від 25.12.2008 р.). Експериментальною моделлю слугував гострий патологічний процес, що розвивається у щурів унаслідок незворотної одномоментної двобічної оклюзії загальних сонних артерій шовковою лігатурою до місця їх біfurкації на зовнішню і внутрішню гілки. Оперативне втручання проводили під натрій-тіопенталовим (50 мг/кг) наркозом згідно з існуючими нормами біоетики.

Тварини були розподілені на дві групи. Перша група – контрольна, представлена щурами без патології. Тварини другої групи – дослідної зазнали ішемічного ураження головного мозку. Тваринам як контрольної, так і дослідної груп ВІТІН-1 вводили внутрішньоочеревинно одноразово в дозі 114,9 мг/кг у вигляді 1 % водного розчину. Щурам дослідної групи координаційну сполуку, що вивчається, вводили згідно з розробленим нами раніше оптимальним режимом дозування – через 20,43 хв після оклюзії сонних артерій.

Визначення концентрації германію проводили за екстракційно-фотометричним методом ідентифікації мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин [8]. Вивчення параметрів фармакокінетики на етапі всмоктування проводили у сироватці крові в динаміці: через 0,5; 2; 4; 8; 12 та 24 год після введення ВІТІН-1.

Фармакокінетичні показники, що характеризують процес абсорбції ВІТІН-1, обчислювали за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології ЛугДМУ комп’ютерної програми [6] в рамках двочасткової моделі зі всмоктуванням відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [4]. Були розраховані такі параметри: константа швидкості абсорбції ( $K_{01}$ ), період напівабсорбції ( $t_{1/2,a}$ ), максимальна концентрація ( $C_{max}$ ), час досягнення максимальної концентрації ( $t_{max}$ ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням  $t$ -критерію Стьюдента [3].

## Результати дослідження та їх обговорення

Отримані в експерименті дані слугували методичною основою, на підставі якої були побудовані криві, представлені на рис. 1, і характеризують процес всмоктування сполуки ВІТІН-1 у системний кровообіг щурів контрольної серії та тварин з ішемічним інсультом.

Порівняльний аналіз наведених фармакокінетичних кривих потенційного церебропротектора дає можливість дійти висновку, що в дослідній групі процес всмоктування відбувається суттєво швидше, ніж у групі контрольних щурів, про що свідчать різні кути «підйому» кінетичних кривих концентрації сполуки у сироватці крові.

У результаті проведених досліджень шляхом комп'ютерної інтерполяції отриманих в експерименті даних на математичні залежності, які характеризують кінетику майбутнього лікарського засобу, встановлено, що шукана залежність, яка описує концентрацію сполуки в сироватці крові від часу її визначення, може бути виражена такими формулами:

$$C(t) = 0,0001 \cdot e^{-0,0088t} + 0,01089 \cdot e^{-0,00164t}$$

— у контрольних тварин;

$$C(t) = 155,829 \cdot e^{-0,00671t} + 0,02769 \cdot e^{-0,00207t}$$

— у дослідних тварин.

П р и м і т к а:  $C(t)$  — функція залежності концентрації препарату в сироватці крові від часу дослідження;  $e$  — основа натурального логарифма;  $t$  — час дослідження.

Отримані залежності концентрацій ВІТІН-1 від експозиції як в контрольній серії, так і за умов церебральної ішемії однозначно свідчать про двочасткову модель дослідження, оскільки представлені сумою двох експотенційних функцій.

У подальшому на основі отриманих в експерименті концентрацій були розраховані основні фармакокінетичні параметри, що характеризують процес абсорбції ВІТІН-1 у щурів у нормі та з ішемією головного мозку, які наведені у таблиці.

*Фармакокінетичні параметри, що характеризують процес абсорбції ВІТІН-1 в нормі та при гострому ішемічному інсульті головного мозку ( $n=7$ )*

Параметр	Позначення, розмірність	Група тварин		P
		контроль	дослід	
Константа швидкості абсорбції	$K_{01}$ , год <sup>-1</sup>	$0,65 \pm 0,05$	$1,69 \pm 0,13$	<0,001
Період напівабсорбції	$t_{1/2a}$ , год	$1,06 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,04$	<0,001
Час досягнення максимальної концентрації	$t_{max}$ , год	$3,4 \pm 0,27$	$3,1 \pm 0,31$	>0,05
Максимальна концентрація	$C_{max}$ , мг/л	$116,703 \pm 11,421$	$191,714 \pm 18,324$	<0,01

П р и м і т к а: Р — порівняно з групою контрольних тварин.

Характеризуючи етап всмоктування ВІТІН-1 у щурів контрольної та дослідної груп, слід звернути увагу на константу швидкості абсорбції, яка характеризує швидкість надходження сполуки, що вивчається, з місця введення у системний кровообіг. З даних, наведених у таблиці, можна зробити висновок, що ВІТІН-1 при його внутрішньоочеревинному введенні щурам контрольної групи відносно швидко надходить до системного кровообігу і  $K_{01}$  становить лише  $0,65$  год<sup>-1</sup>. Це пов'язано, як ми вважаємо, з фізико-хімічними особливостями ВІТІН-1, які і зумовлюють ступінь та швидкість його проникнення крізь капіляри очеревини.

Якщо проводити порівняльний аналіз процесу всмоктування РІТІН-1 контрольної серії тварин та щурів з гострим ішемічним ураженням головного мозку, можна зробити висновок, що процес абсорбції германійорганічної сполуки в дослідній групі відбувається набагато швидше, про що свідчить константа швидкості абсорбції, яка збільшується в 2,6 разу ( $1,69$  год<sup>-1</sup>).

Тісно пов'язаний з  $K_{01}$  зворотнопропорційно залежністю період напівабсорбції, що характеризує час, необхідний для надходження половини введеної дози в системний кровообіг. Так, у контрольній групі щурів  $K_{01}$  становить 1,06 год, а в дослідній групі зменшується в 2,5 разу і становить 0,42 год. Усі ці зміни в

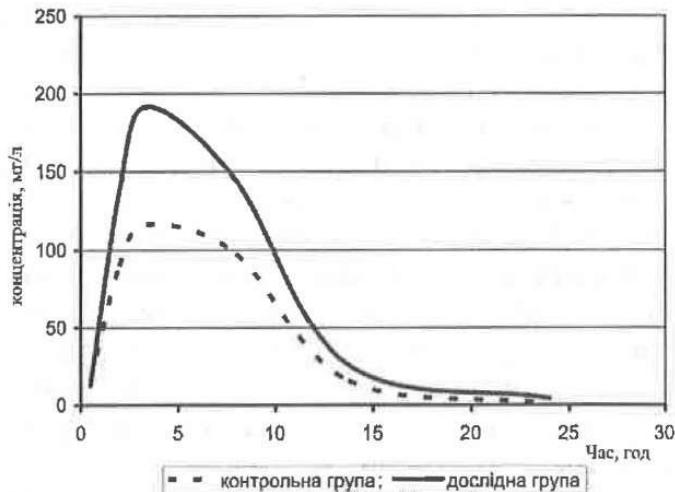


Рис. 1. Фармакокінетика ВІТІН-1 у сироватці крові щурів в нормі і в умовах гострого ішемічного інсульту

кінетиці дослідної групи у бік підсилення процесу абсорбції сприяють швидкій реалізації головної мети в лікуванні ішемічного ураження головного мозку — церебропротекторного ефекту.

Додаткова інформація щодо інтенсивності розвитку церебропротекторного ефекту отримана при визначенні максимальної концентрації ВІТІН-1 у сироватці крові. У групі контрольних тварин  $C_{\max}$  має досить високу величину (116,703 мг/мл) і досягається вже приблизно через 3 год з моменту надходження потенційного лікарського засобу в організм, що дає можливість судити про велими низький латентний період розвитку церебропротекторного ефекту. У дослідній же групі тварин концентрація препарату в сироватці крові в 1,6 разу більше (197,714 мг/л), при цьому час її досягнення практично не змінюється порівняно з групою контрольних щурів і становить також близько 3 год. Іншими словами, германійорганічна сполука в умовах експерименту, що вивчається, досить швидко всмоктується у системний кровообіг, що зумовлює швидкий розвиток фармакологічного ефекту.

При введенні в організм лікарських засобів вони мають проникнути крізь численні біологічні мембрани перш ніж реалізувати терапевтичну дію. Принцип проникнення лікарських речовин крізь них здійснюється за допомогою таких механізмів: активного транспорту, пасивної дифузії, полегшеної дифузії, фільтрації, піноцитозу [9]. На нашу думку, ВІТІН-1 проникає крізь біологічні мембрани за допомогою механізму пасивної дифузії шляхом розчинення в ліпідах біологічних мембран, що, як відомо, відбувається без витрат енергії. Це пов'язано з відносно великою молекулою та молекулярною масою ВІТІН-1 (452,6 г/моль), а також внаслідок того, що до його складу входить слабка органічна кислота і пірацетам.

Таким чином, аналіз експериментальних даних, які характеризують перший етап фармакокінетики ВІТІН-1 — процес абсорбції, дає можливість дійти висновку, що в умовах гострої ішемії головного мозку прискорюється процес всмоктування ВІТІН-1 у кров, що зумовлює швидку реалізацію церебропротекторного ефекту. Все це дає нам можливість розширити існуючі уявлення про дію потенційного церебропротектора і надалі довести необхідність їх урахування щодо оптимізації режиму дозування при проведенні раціональної фармакотерапії церебрального інсульту зновсинтезованою германійорганічною сполукою.

1. Відавська А.Г. // Одеський мед. журн. — 2001. — № 3(65). — С.30—33.
2. Винничук С.М., Черненко Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. — К.: Комполис, 2003. — 120 с.
3. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика / Пер с англ. Ю.А.Данилова, под ред. Н.Е.Бузикашвили, Д.В.Самойлова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
4. Головенко Н.Я., Лук'янчук В.Д., Жук О.В., Зиньковский В.Г., Кравець Д.С., Жук М.С. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели). — Київ: Государственный научно-экспертный центр лекарственных средств, 1999. — 70 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України А.В.Стефанова. — К., 2002. — 567 с.
6. Кравець Д.С. // Укр. мед. алманах. — 2000.— Т. 1, № 2.— С. 90—91.
7. Кресюн В.И. // Досягнення біології та медицини. — 2003. — №1. — С. 38—44.
8. Кресюн В.Й., Відавська А.Г, Шемонаєва К.Ф. // Одеський мед. журн. — 2000.— № 6(62). — С. 7—11.
9. Лук'янчук В.Д., Кравець Д.С. Введення до загальної фармакокінетики. — Луганськ: ВАТ «ЛОД», 2004. — 108 с.
10. Лук'янчук В.Д., Крилова Е.В., Сейфуллина И.Й. и др. // Журн. экстремальной медицины им. Г.О. Можаєва. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 123—126.
11. Поліщук Н.В., Гуляєв Д.В. // Doctor. — 2003. — №3. — С. 7—9.

Надійшла до редакції 06.07.2009.

*E.B.Kрылова*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА НОВОГО ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА ВИТИН-1 НА ЭТАПЕ АБСОРБЦИИ В НОРМЕ И ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

**Ключевые слова:** фармакокинетика, координационное соединение германия, ВИТИН-1, ишемический инсульт

В данной работе представлены результаты фармакокинетических исследований координационного соединения германия с оксиэтилиден-дифосфоновой кислотой и пиразетамом (ВИТИН-1) у контрольных и опытных крыс. Экспериментально установлено, что в условиях острого ишемического инсульта головного мозга происходит существенная модификация фармакокинетики германийорганического соединения в сторону ускорения процесса абсорбции в центральный кровоток, о чем свидетельствуют следующие параметры: константа скорости абсорбции и период полуабсорбции.

*E.V.Krilova*

COMPARATIVE PHARMAKOKINETICS OF NEW POTENTIAL CEREBROPROTEKTOR VITIN-1 ON THE STAGE OF ABSORPTION IN NORM AND AT CEREBRAL ISCHEMIA

**Key words:** pharmacokinetics, coordination compound of germanium, VITIN-1, ischemic stroke

SUMMARY

In the present work results of the pharmakokinetic researches of complex compound of germanium with oxyethylidendiphosphonic acid and pyracetamum (VITIN-1) in control and experimental rats. It is experimentally established that in conditions of ischemic stroke of cerebrum there is substantial modification of germaniumorganic compound's pharmakokinetics parameters toward the acceleration of absorption process in a central blood flow, what the followings parameters testify to: constant of speed of absorption and period of semiabsorption.